高剂量铜、锌在猪饲粮中的应用、潜在危害及解决策略

高　阳[1,2]　周业勋[3]　张继泽[4]　杨连玉[1, 2*]

（1.吉林农业大学动物科学技术学院，长春 130118；2.吉林省动物营养与饲料科学重点实验室，长春 130118；3.昆士兰大学农业与食品科学学院，布里斯班 4343，澳大利亚；4.中国农业科学院草原研究所，呼和浩特 010010）

摘　要：猪生产中，高剂量铜、锌饲粮广泛使用，因其具有与抗生素相似的生长促进效果。然而，饲粮中使用高剂量铜、锌带来的潜在危害屡有报道。本文综述了高剂量铜、锌的应用现状、潜在危害并提出了相应解决对策。

关键词：高剂量铜；高剂量锌；饲粮；猪；解决策略

中图分类号：S828

近些年，工场化的养殖模式占比增加，这种养殖模式给猪带来较大应激[1]，破坏猪的胃肠道健康，对仔猪的影响尤为严重[2]。应激影响下，猪更为易感，胃肠道的营养代谢功能和免疫功能受损，消化和吸收能力受到限制，抵御和清除病原微生物的能力亦受到影响。为了降低这些不利影响，抗生素最先被生产者和研究者所关注。但大规模的抗生素使用也造成了多种细菌耐药性和畜禽产品药残等问题。因此，在寻求抗生素替代物的研究道路上，高剂量铜、锌作为猪饲粮中预防性添加剂得到了应用和研究[3-4]。

早在 1945 年，Braude[5]首次发现饲粮中添加高剂量铜对猪的生长有促进作用。最初，人们猜测铜和抗生素在猪生产中着相似作用，实则不然[1]。其后大量研究发现，铜的促生长作用是系统性的，与采食、机体内多种酶活性和神经调控等息息相关[6-9]。猪饲粮中锌的使用和研究可以追溯到 20 世纪 90 年代，锌的多种化合物在断奶仔猪饲粮中体现出出色的促生长作用，在降低腹泻和提高成活率方面有着重要的应用价值[10-11]。

1　高剂量铜、锌饲粮在猪生产中的应用与研究

1.1　高铜饲粮的促生长作用机制

猪的营养中，铜作为必需微量元素，是机体内多种酶的必需组分和辅助因子，直接参与

收稿日期：2018-01-10

项目基金：国家自然科学基金（31302002）；吉林省自然科学基金（2015010175JC）

作者简介：高　阳（1986-），男，吉林长春人，博士研究生，研究方向为营养与生态环境。E-mail： 179692058@qq.com

*通信作者：杨连玉，教授，博士生导师，E-mail： yangly2004@126.com

代谢。铜在促进骨骼形成、参与造血过程中发挥重要作用[12]。此外，铜还在抵抗外来病原、增加机体免疫力和抗氧化能力、提高采食量和生产性能等方面发挥重要的作用[12-14]。

在猪的生产中，高铜饲粮促生长作用是学者们关注的重点。断奶早期的仔猪饲粮中添加高剂量铜（125~250 mg/kg）能显著提高猪的生长速度、采食量和饲料利用率。同时，许多研究证实，饲粮中补充相同剂量的无机铜源对猪生长的促进效果相似[15]。

1.1.1　高铜饲粮与猪的生长轴调控

高剂量铜能够诱导机体产生多种生长轴调控因子[16-17]，提高下丘脑中多巴胺（dopamine，DA）含量，DA 直接作用于垂体刺激生长激素（growth hormone,GH）的分泌，调节生长激素释放激素（growth hormone-releasing hormone，GHRH）、生长抑素（somatostatin，SS）和饥饿激素（ghrelin）等神经物质在生长轴中的浓度。通过对生长轴的调控来改善猪的生产性能。高铜食糜能刺激胃底腺，使胃底腺饥饿激素 mRNA 的表达量提高[6,8]。饥饿激素具有与胃动素（motilin）相似的生物学功能，一方面能够促进胃蛋白酶的分泌和胃的排空，另一方面能够保护胃黏膜的完整性[18-19]。同时，体外试验证实饥饿激素能够促进原代垂体细胞分泌生长激素，促进动物生长。此外，高剂量铜能够提高猪下丘脑（neuropeptide tyrosine,NPY）的表达，NPY 可以与动物饱腹感信号通路相互作用，提高动物采食欲望并刺激唾液分泌，在采食调控和营养消化方面具有十分重要的意义[20]。

1.1.2　高铜饲粮改善肠道结构与功能

合理使用高铜饲粮，不仅能改善消化酶的活性，还能改善猪消化道的组织结构，提高肠绒毛高度和绒毛高度/隐窝深度[21-22]。研究表明，高铜饲粮能够改善猪消化道中的多种消化酶活性，如胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰淀粉酶和脂肪酶等，使食糜中的营养物质更加高效地分解，为后续营养物质的吸收和沉积奠定基础。此外，铜参与形成多种抗氧化酶，可提高机体抗氧化能力和抗逆性，降低外界环境变化对猪造成的应激[23-25]。

1.1.3　高铜饲粮与肠道菌群的关系

铜对革兰氏阳性菌有抑菌功效，因此有学者认为高铜饲粮的促生长性能归功于它的抑菌特性。有趣的是，静脉注射铜对断奶仔猪的生长性能同样有促进作用[26-27]。由此可见，高铜饲粮具有促生长和抑菌的双重特性。Højberg 等[28]的研究表明，饲粮中添加 175 mg/kg 硫酸铜能够降低胃肠道中乳酸菌、乳杆菌和链球菌的数量。而乳酸菌通常被认为能够在维护肠道

内环境稳态上发挥重要作用。这可能是因为胃肠道中细菌总量降低，减少了饲粮中营养成分消耗，使更多的营养物质用于猪的生长。

1.2 高锌饲粮的促生长作用机制

锌是动物必需的微量元素之一，主要参与机体内多种酶的组成，构成金属酶活化剂。机体中的锌参与蛋白质和核糖核酸的合成代谢，在动物生长、发育、繁殖和免疫等方面发挥重要作用[29-30]。猪的生产中，锌作为预防性添加剂，在预防断奶仔猪腹泻和水肿方面具有十分重要的改善作用[31]。最初，常以氧化锌（ZnO）作为锌源添加在断奶仔猪饲粮中。研究指出，ZnO 能有效降低仔猪腹泻率，提高猪的生长性能和饲料利用率[1,32]。在改善仔猪健康和提高生产性能发面与抗生素相似的作用。随后，治疗剂量的 ZnO（2 000~3 000 mg/kg）作为预防性添加剂被养猪产业广泛使用。

1.2.1 高锌饲粮提高猪的免疫力

锌的预防功能主要体现在对猪免疫力、抗逆性和肠道结构功能的改善。猪的免疫力和抗逆性以抗氧化能力、免疫球蛋白含量和 T 淋巴转化率来反映。研究表明，高锌饲粮能显著提高仔猪组织中抗氧化酶活性，如：金属硫蛋白、铜-锌超氧化物歧化酶等[33]。还能提高猪血清中免疫球蛋白的含量，如免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 M（IgM）和免疫球蛋白 A（IgA）[34]。

1.2.2 高锌饲粮改善猪的肠道健康

猪的营养中，锌的营养与小肠健康密切相关。小肠是不仅是机体重要的消化器官，还是机体最大的免疫器官[35]。锌促进小肠上皮黏膜分泌胰岛素生长因子（insulin-like growth factors,IGFs），促进肠绒毛生长，在断奶早期迅速建立完整的肠道屏障，改善仔猪小肠的结构和功能。研究表明，高锌饲粮能显著增加断奶仔猪绒毛高度和绒毛高度/隐窝深度，显著提高肠道内细胞因子和紧密连接蛋白表达量[36-37]。除此之外，锌能调控机体饥饿激素的分泌，改善动物采食量，调控动物生长轴，提高动物生长性能。高锌饲粮还能调控猪的肠道菌群多态性，降低小肠中的营养物质发酵[38-40]。

2 高铜、锌饲粮的潜在危害

2.1 高铜、锌饲粮对猪的不利影响

猪生产中，断奶仔猪饲喂高铜饲粮体现出良好的生长促进作用和疾病防控作用。但长期

使用高铜饲粮效果并不明显，甚至会产生负面效应，如器官氧化应激、炎性因子表达量升高、肠道菌群失衡、生长速度降低和肉品质变差[1,28,41]。研究表明，高铜饲粮在肠道中通过催化芬顿反映产生负离子和羟自由基，使肠道细胞损伤、脱落，甚至死亡，导致肠道氧化应激，屏障损伤[42]。此外，食糜中高铜含量能降低消化道内的细菌总量[43]，在抑制有害菌群增殖的同时也抑制了乳酸菌和双歧杆菌等有益菌群的活性。因此，长期使用高铜饲粮不利于猪的肠道微生态平衡，严重影响其肠道功能。在肉品质方面，长时间使用高铜饲粮能增加猪肉中不饱和脂肪酸含量，使猪肉更易发生脂质氧化，导致肉质变软，风味下降。

高锌饲粮虽能改善仔猪生长性能，但饲粮中高锌含量可能会引起毒性反应和破坏肠道菌群平衡。研究表明，机体内过量的锌直接作用于多种膜结构，使膜的通透性发生改变，减少ATP 生成量，使膜的主动运输能力降低[44-45]。小肠是率先接触锌刺激的器官之一，长期高剂量锌刺激会导致肠道上皮细胞膜损伤，肠道消化和吸收能力下降，抑制猪的生长。长期饲喂高锌饲粮不仅抑制猪免疫器官发育，还影响 T 淋巴细胞转化率和白细胞吞噬率，导致猪血清中免疫球蛋白含量显著下降[45]。

饲粮中的铜、锌被吸收后，随循环系统分布在不同组织与器官中，如肝脏、肾脏、脑等。重金属（铜、锌等）在肝脏中大量沉积，能明显降低肝脏的抗氧能力、解毒能力和生长相关因子的释放能力。肾脏中沉积大量的重金属，通过改变肾脏细胞膜的通透性来影响肾小球的滤过功能与肾小管的重吸收功能。猪脑部大量沉积的重金属能影响中枢神经系统（CNS）的内分泌功能，使动物的采食调控、生长调控和记忆力受到抑制。综上，高剂量铜、锌饲粮的长期使用，不但降低动物的生长性能，还会影响动物健康。

2.2　环境污染

猪对饲粮中的铜、锌吸收率较低，只有较少一部分沉积体内，大部分的铜、锌随着粪便排出[1，46]，研究数据显示，猪食用高铜饲粮（250 mg/kg），粪便中的铜含量是饲粮中的 14 倍[46-48]，养猪产生的粪便大多数被堆肥还田处理。虽然我国逐渐开始意识到饲料中的重金属会对环境造成潜在威胁，并逐步调整《饲料添加剂安全使用规范》中铜、锌在猪饲粮中的使用上限（铜：仔猪饲粮中铜添加量不高于 125 mg/kg。锌：仔猪饲粮中锌添加量不高于 110 mg/kg，断奶后 2 周添加量不高于 1 710 mg/kg；母猪饲粮中锌添加量不高于 100 mg/kg；其他猪饲粮中添加量不高于 80 mg/kg），但我国生猪存栏较高，养殖产生的粪便总量巨大，且

铜和锌在土壤中难以降解，因此铜、锌在土壤中的沉积量会随着我国养猪业的发展而逐年增加，终将造成严重的环境污染和食物链污染，对猪场附近地区的影响尤为严重。为了保护土壤及生态环境，我国《土壤环境质量标准》规定了土壤中铜、锌的最高允许浓度值，其中二级标准为铜含量不高于 50~100 mg/kg，锌含量不高于 200~300 mg/kg。土壤中高铜含量不仅影响作物产量，还会影响土壤周围的生物多样性及多种生物健康。研究表明，土壤中的铜含量与土壤硬度呈正相关，过硬的土壤不利于作物种植，且影响农作物的生长、发育和产量[49-51]。此外，长期在高铜环境中劳作，容易引发肝硬化及黄疸等疾病。土壤中高锌含量会抑制植物吸收率，一般认为土壤中锌含量大于 200 mg/kg 就会造成污染。除土壤污染外，铜、锌对水源的威胁更大，水生动植物的生命活动与水中的铜、锌含量息息相关。研究表明，水中铜、锌含量超标对水生动物存在较大威胁[52]。

2.3　细菌耐药性

近年来，细菌的抗生素耐药性研究被国内外学者广泛关注。细菌耐药性的增强对人类健康存在潜在威胁。Hölzel 等[53]研究表明，饲粮中高剂量、长时间使用铜作为添加剂将提高猪肠道细菌的耐药性。Bednorz 等[54]的研究表明，饲粮中添加 2 500 mg/kg ZnO 能提高仔猪胃肠道中某些细菌耐药性，并增加大肠杆菌多重耐药性。Slifierz 等[55]的研究表明，断奶仔猪饲粮中添加大剂量 ZnO 能够增加甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌流行性和感染性。长期使用高铜饲粮会诱导细菌产生铜抗性，现今生猪养殖中，往往采取高剂量铜加抗生素的抑菌促生长策略，高剂量铜与抗生素的协同作用会使细菌耐药率极显著升高，为今后的养殖埋下更深隐患[56-57]。研究表明，长时间使用高剂量铜、锌饲粮，会特异性筛选耐药细菌，使铜、锌反而在诱发细菌耐药性方面发挥重要作用[58]。

此外，抗菌金属（铜、锌等）与抗生素耐受协同已有研究，某些在环境中分离出的细菌已显示出对抗菌金属和抗生素的协同抗性。这些抗性可以通过垂直传播传至子代，也可以通过水平传播至其他细菌[59-60]，这 2 种传播机制共同调控细菌抗铜、抗锌及抗生素耐药性增强。这就意味着耐药细菌可能将其耐药基因传播到不同生物群体中，对人类健康造成威胁。

3　解决策略

为保证铜的促生长效果，减少其过量排放，降低其诱导产生耐药性细菌。猪生产中需要更为高效的投饲方式。有观点认为，降低环境污染和抗生素耐药性，应在生产中使用益生菌、

酸化剂和植物提取物。也有观点认为，需要改变铜、锌在饲粮中的添加形式，使其投喂量降低而效率不受影响。

3.1　替代策略

猪饲粮中添加益生菌已被业内广泛关注，各种益生菌产品相继出现。益生菌是活性微生物，其作用是调节宿主体内微生物平衡[61]。。益生菌可与病原菌竞争营养物质和肠壁上的结合位点，激活免疫系统，产生对病原菌有害的物质抑制病原菌活性。Wang 等[62]的研究指出，屎肠球菌能促进仔猪增重和健康，其功效与 ZnO（2 500 mg/kg）相似。

益生元对动物健康和肠道有益微生物的筛选有积极作用。酵母衍生物和多糖都能调节仔猪的免疫系统。研究表明，β-葡聚糖具有抗炎症的特征，促进猪体内抗炎症因子的产生[47]。酵母衍生物除有促生长作用外，还能清除饲料中的抗营养因子。

近年来，植物提取物作为猪饲料添加剂被广泛应用，如植物多糖、皂苷和精油等。研究表明，天然植物提取物能促进猪的生长，有益于猪的健康，且不污染环境。一些植物提取物还能增强猪的机体免疫力、消化酶活性和抗逆性[47]。植物提取物对猪健康和生长方面的研究中，国外学者多把目光集中在海藻提取物[63-64]，其具有产量高、易获取、经济等特点。国内研究中，除关注水生植物外，还致力于研究中草药添加剂[65-66]。

酸化剂通过降低消化道 pH 来抑制病原菌活性。乳酸和柠檬酸等有机酸通过降低消化道内 pH 来减少消化道中的细菌数量。报道指出，甲酸、乙酸、丙酸和山梨酸能有效降低消化道内的 pH，抑制革兰氏阴性菌增殖[67-68]。饲粮中添加复合有机酸能降低猪肠道内大肠杆菌、沙门氏菌和肠球菌属的数量，改善猪的生长性能。但也有学者指出，酸化剂并不能完全清除有害微生物对猪的威胁[69]。

3.2　新的使用模式

传统的铜、锌添加剂多为无机物，如硫酸铜和 ZnO 等。饲粮中的无机铜、锌易被氧化，吸收利用率低且造成环境污染。因此，提高铜、锌效价，降低其在饲粮中的使用成为备受瞩目的研究领域。

研究指出，食糜中的铜和锌在动物体内与消化道黏膜结合，通过激活通路调控多种生长因子分泌来促进蛋白质沉积和组织发育。因此，铜、锌与消化道接触的表面积与其生物学效价相关。增加铜、锌表面积的有效方式是使其颗粒变小。相同质量的微米、纳米颗粒能提高

表面积数倍。在对纳米粒子和微米粒子的研究中发现，虽然纳米颗粒和微米颗粒增加了铜、锌的生物学效价，但也导致其毒性增强[70-71]。纳米粒子能穿透生物膜结构，改变膜电位和膜通透性发生，导致氧化应激。同时纳米粒子能破坏细胞核中的遗传物质，使 DNA 发生不可逆的损伤。在纳米和微米铜毒性的比较研究中发现，口服微米铜（200 mg/kg BW）28 d 未显示出毒性。因此，微米结构的铜、锌预混剂可能对未来的养猪事业产生一定积极影响[72-73]。

除此之外，凹凸棒黏土可作为铜、锌预混剂载体在猪饲粮中使用。凹凸棒黏土自身具有离子交换、物理吸附、承载微量元素和黏膜保护等特性[74]。承载铜、锌的凹凸棒黏土，一方面能够保护肠道黏膜结构，另一方面能发挥铜、锌的促生长和抑菌效果。在提高肠道免疫球蛋白数量、提高消化酶活性、修复和保护消化道黏膜等方面发挥重要作用[75]。

4 小 结

高铜、锌饲粮能促进猪的生长，对断奶仔猪的作用尤为明显。但过度使用会使金属元素在粪便和土壤中大量沉积，严重污染土壤和水源。铜、锌在维持动物生长、器官发育、免疫应答和生殖调控等方面具有重要作用，但高铜、锌饲粮的不合理使用会引发严重的健康问题，如免疫力降低、消化道功能减退、生长发育迟缓和易感等。因此，合理使用高铜、锌饲粮，提高铜、锌在饲粮中的效价和铜、锌与其他物质组合效应的研究将成为推动铜、锌预混剂使用和发展的关键。

同时，高铜、锌饲粮对猪的生长促进机理及其介导的相关信号通路仍需进一步研究。一方面，提高铜、锌在猪饲粮中的使用效率，减少饲粮中抗生素和铜、锌的过度添加，缓解其过度使用带来的抗药性与食品安全问题；另一方面，寻求高铜、锌饲粮新的替代策略和使用模式，为我国养猪事业高效绿色、高效和可持续发展提供参考。

参考文献：

[1] DĘBSKI B.Supplementation of pigs diet with zinc and copper as alternative to conventional antimicrobials[J].Polish Journal of Veterinary Sciences,2016,19(4):917–924.

[2] RHOUMA M,FAIRBROTHER J M,BEAUDRY F,et al.Post weaning diarrhea in pigs:risk factors and non-colistin-based control strategies[J].Acta Veterinaria Scandinavica,2017,59(1):31.

[3] VONDRUSKOVA H,SLAMOVA R,TRCKOVA M,et al.Alternatives to antibiotic growth promoters in prevention of diarrhoea in weaned piglets:a review[J].Veterinarni Medicina,2010,55(5):199–224.

[4] THACKER P A.Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production:a review[J].Journal of Animal Science and Biotechnology,2013,4(1):35.

[5] BRAUDE R.Some observations on the need for copper in the diet of fattening pigs[J].The Journal of Agricultural Science,1945,35(3):163–167.

[6] YANG W Y,WANG J G,LIU L,et al.Effect of high dietary copper on somatostatin and growth hormone-releasing hormone levels in the hypothalami of growing pigs[J].Biological Trace Element Research,2011,143(2):893–900.

[7] 杨连玉,王哲.铜与下丘脑促生长调控机能的关系[J].吉林农业大学学报,2003,25(1):86–90.

[8] YANG W,ZHAO C,ZHANG C,et al.High dietary copper increases catecholamine concentrations in the hypothalami and midbrains of growing pigs[J].Biological Trace Element Research,2016,170(1):115-118.

[9] YANG W Y,WANG J G,ZHU X Y,et al.High lever dietary copper promote ghrelin gene expression in the fundic gland of growing pigs[J].Biological Trace Element Research,2012,150(1/2/3):154–157.

[10] MORALES J,CORDERO G,PIÑEIRO C,et al.Zinc oxide at low supplementation level improves productive performance and health status of piglets[J].Journal of Animal Science,2012,90(4S):436–438.

[11] LAURIDSEN C,HØJBERG O,KONGSTED H,et al.A critical review on alternatives to antibiotics and pharmacological zinc for prevention of diarrhoea in pigs post-weaning[R].Nationalt Center for Fødevarerog Jordbrug,[S.l.]:[s.n.],2017:26.

[12] 梅绍锋.高铜对断奶仔猪的促生长和微生态效应研究[D].博士学位论文.雅安:四川农业大学,2009.

[13] BURNELL T W,CROMWELL G L,STAHLY T S.Effects of dried whey and copper sulfate

on the growth responses to organic acid in diets for weanling pigs[J].Journal of Animal Science,1988,66(5):1100–1108.

[14] LIAO P,SHU X G,TANG M,et al.Effect of dietary copper source (inorganic vs. chelated) on immune response,mineral status,and fecal mineral excretion in nursery piglets[J].Food and Agricultural Immunology,2017:1–16.

[15] CROMWELL G L,STAHLY T S,MONEGUE H J.Effects of source and level of copper on performance and liver copper stores in weanling pigs[J].Journal of Animal Science,1989,67(11):2996–3002.

[16] 郑鑫,刘国文,杨连玉,等.铜对生长猪肝中*IGF*-Ⅰ基因mRNA表达的影响[J].中国兽医科学,2006,36(6):497–501.

[17] 郑鑫,刘国文,梁海涛,等.铜对猪原代肝细胞中类胰岛素生长因子及其结合蛋白的影响[J].吉林农业大学学报,2006,28(3):330–333.

[18] SIBILIA V,RINDI G,PAGANI F,et al.Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats:studies on the mechanisms of action[J].Endocrinology,2003,144(1):353–359.

[19] 杨文艳,杨文杰,高云航,等.高铜日粮对生长猪胃底腺Ghrelin分泌的影响[J].畜牧与兽医,2012,44(2):18–21.

[20] DYER C J,SIMMONS J M,MATTERI R L,et al.cDNA cloning and tissue-specific gene expression of ovine leptin,NPY-Y1 receptor,and NPY-Y2 receptor[J].Domestic Animal Endocrinology,1997,14(5):295–303.

[21] SCHAAF S.Effect of dietary zinc source and concentrations of copper,manganese,and zinc on growth performance asnd immune response of nursery pigs[D].Ph.D thesis.Stillwater:Oklahoma State University,2017.

[22] COBLE K,BURNETT D,GOODBAND R D,et al.299 Effect of diet type and added copper on growth performance,carcass characteristics,total tract digestibility,gut morphology,and mucosal mRNA expression of finishing pigs[J].Journal of Animal Science,2016,94(2S):140–141.

[23] DOVE C R.The effect of copper level on nutrient utilization of weanling pigs[J].Journal of

Animal Science,1995,73(1):166–171.

[24] LUO X G,DOVE C R.Effect of dietary copper and fat on nutrient utilization,digestive enzyme activities,and tissue mineral levels in weanling pigs[J].Journal of Animal Science,1996,74(8):1888–1896.

[25] 梅绍锋,余冰,鞠翠芳,等.高锌和高铜对断奶仔猪生产性能、消化生理和盲肠微生物数量的影响[J].动物营养学报,2009,21(6):903–909.

[26] CARLSON D,POULSEN H D,SEHESTED J.Influence of weaning and effect of post weaning dietary zinc and copper on electrophysiological response to glucose,theophylline and 5-HT in piglet small intestinal mucosa[J].Comparative Biochemistry and Physiology Part A:Molecular & Integrative Physiology,2004,137(4):757–765.

[27] ZHOU W,KORNEGAY E T,LINDEMANN M D,et al.Stimulation of growth by intravenous injection of copper in weanling pigs[J].Journal of Animal Science,1994,72(9):2395–2403.

[28] HØJBERG O,CANIBE N,POULSEN H D,et al.Influence of dietary zinc oxide and copper sulfate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets[J].Applied and Environmental Microbiology,2005,71(5):2267–2277.

[29] BIKKER P,GOSELINK R M A,VAN BAAL J,et al.Copper and zinc recommendations in pig diets,a review[C]//Book of Abstracts of the 65th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science,[S.l.]:[s.n.],2014,20:110–110.

[30] BLAABJERG K,POULSEN H D.The use of zinc and copper in pig production[J].Journal of Animal Science,2017,85(6):1022–1029.

[31] KIM J C,HANSEN C F,MULLAN B P,et al.Nutrition and pathology of weaner pigs:nutritional strategies to support barrier function in the gastrointestinal tract[J].Animal feed Science and Technology,2012,173(1/2):3–16.

[32] MORENO M A.Survey of quantitative antimicrobial consumption per production stage in farrow-to-finish pig farms in Spain[J].Veterinary Record Open,2014,1(1):e000002.

[33] ZHAN X A,WANG M,XU Z R,et al.Effects of fluoride on hepatic antioxidant system and

transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs[J].Journal of Trace Elements in Medicine and Biology,2006,20(2):83–87.

[34] BROOM L J,MILLER H M,KERR K G,et al.Effects of zinc oxide and *Enterococcus faecium* SF68 dietary supplementation on the performance,intestinal microbiota and immune status of weaned piglets[J].Research in Veterinary Science,2006,80(1):45–54.

[35] 杨公社.猪生产学[J].北京:中国农业出版社,2002:183.

[36] CARLSON M S,HILL G M,LINK J E.Early-and traditionally weaned nursery pigs benefit from phase-feeding pharmacological concentrations of zinc oxide:effect on metallothionein and mineral concentrations[J].Journal of Animal Science,1999,77(5):1199–1207.

[37] HILL G M,CROMWELL G L,CRENSHAW T D,et al.Growth promotion effects and plasma changes from feeding high dietary concentrations of zinc and copper to weanling pigs (regional study)[J].Journal of Animal Science,2000,78(4):1010–1016.

[38] YIN J D,LI X,LI D F,et al.Dietary supplementation with zinc oxide stimulates ghrelin secretion from the stomach of young pigs[J].The Journal of Nutritional Biochemistry,2009,20(10):783–790.

[39] PÉREZ V G,WAGUESPACK A M,BIDNER T D,et al.Additivity of effects from dietary copper and zinc on growth performance and fecal microbiota of pigs after weaning[J].Journal of Animal Science,2011,89(2):414–425.

[40] PIEPER R,VAHJEN W,NEUMANN K,et al.Dose‐dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and metabolic profiles in the ileum of weaned pigs[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2012,96(5):825–833.

[41] ZHANG F,ZHENG W J,GUO R,et al.Effect of dietary copper level on the gut microbiota and its correlation with serum inflammatory cytokines in Sprague-Dawley rats[J].Journal of Microbiology,2017,55(9):694–702.

[42] 刘博,杨文艳,杨连玉.铜肠道稳态平衡调控机制研究进展[J].中国畜牧兽医,2017,44(9):2662–2667.

[43] MILLER E R,ULLREY D E,ELLIS D J,et al.Comparison of copper sulfate and a selected

antibiotic for growing-finishing swine[J].Journal of Animal Science,1969,29:140–144.

[44] 罗治彬,吴嘉惠,史景泉,等.中毒剂量锌对大鼠小肠粘膜超微结构的影响[J].营养学报,1999,21(1):34–37.

[45] 陈亮.高锌日粮长期暴露对断奶仔猪影响的免疫病理学研究[D].硕士学位论文.合肥:安徽农业大学,2008.

[46] KLIMPEL K R,ARORA N,LEPPLA S H.Anthrax toxin lethal factor contains a zinc metalloprotease consensus sequence which is required for lethal toxin activity[J].Molecular Microbiology,1994,13(6):1093–1100.

[47] HEO J M,OPAPEJU F O,PLUSKE J R,et al.Gastrointestinal health and function in weaned pigs:a review of feeding strategies to control post - weaning diarrhoea without using in - feed antimicrobial compounds[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2013,97(2):207–237.

[48] ROOF M D,MAHAN D C.Effect of carbadox and various dietary copper levels for weanling swine[J].Journal of Animal Science,1982,55(5):1109–1117.

[49] 徐加宽,杨连新,王志强,等.土壤铜含量对水稻氮素吸收利用及其产量的影响[J].扬州大学学报(农业与生命科学版),2008(2):72–76,86.

[50] LOMBARDI L,SEBASTIANI L.Copper toxicity in *Prunus cerasifera*:growth and antioxidant enzymes responses of *in vitro* grown plants[J].Plant Science,2005,168(3):797–802.

[51] BRUGGER D,WINDISCH W M.Environmental responsibilities of livestock feeding using trace mineral supplements[J].Animal Nutrition,2015,1(3):113–118.

[52] JENSEN J,LARSEN M M,BAK J.National monitoring study in Denmark finds increased and critical levels of copper and zinc in arable soils fertilized with pig slurry[J].Environmental Pollution,2016,214:334–340.

[53] HÖLZEL C S,MÜLLER C,HARMS K S,et al.Heavy metals in liquid pig manure in light of bacterial antimicrobial resistance[J].Environmental Research,2012,113:21–27.

[54] BEDNORZ C,OELGESCHLÄGER K,KINNEMANN B,et al.The broader context of

antibiotic resistance:zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli in vivo*[J].International Journal of Medical Microbiology,2013,303(6/7):396–403.

[55] SLIFIERZ M J,FRIENDSHIP R,WEESE J S.Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin‐resistant *Staphylococcus aureus* in pigs:a randomized controlled trial[J].Zoonoses and Public Health,2015,62(4):301–308.

[56] AGGA G E,SCOTT H M,AMACHAWADI R G,et al.Effects of chlortetracycline and copper supplementation on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* from weaned pigs[J].Preventive Veterinary Medicine,2014,114(3/4):231–246.

[57] MEDARDUS J J,MOLLA B Z,NICOL M,et al.In-feed use of heavy metal micronutrients in US swine production systems and its role in persistence of multidrug-resistant salmonellae[J].Applied and Environmental Microbiology,2014,80(7):2317–2325.

[58] 计徐.饲料高铜对猪肠道大肠杆菌抗生素耐药协同作用的研究[D].硕士学位论文.南京:南京农业大学,2015.

[59] MAZEL D,DAVIES J.Antibiotic resistance in microbes[J].Cellular and Molecular Life Sciences,1999,56(9/10):742–754.

[60] SUMMERS A O.Genetic linkage and horizontal gene transfer,the roots of the antibiotic *multi*-resistance problem[J].Animal Biotechnology,2006,17(2):125–135.

[61] ROSELLI M,PIEPER R,ROGEL-GAILLARD C,et al.Immunomodulating effects of probiotics for microbiota modulation, gut health and disease resistance in pigs[J].Animal Feed Science and Technology,2017,233:104–119.

[62] WANG Z Y,BURWINKEL M,CHAI W D,et al.Dietary *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 and zinc oxide stimulate immune reactions to trivalent influenza vaccination in pigs but do not affect virological response upon challenge infection[J].PLoS One,2014,9(1):e87007.

[63] HEIM G,WALSH A M,SWEENEY T,et al.Effect of seaweed-derived laminarin and fucoidan and zinc oxide on gut morphology,nutrient transporters,nutrient digestibility,growth

performance and selected microbial populations in weaned pigs[J].British Journal of Nutrition,2014,111(9):1577–1585.

[64] REILLY P,O’DOHERTY J V,PIERCE K M,et al.The effects of seaweed extract inclusion on gut morphology,selected intestinal microbiota,nutrient digestibility,volatile fatty acid concentrations and the immune status of the weaned pig[J].Animal,2008,2(10):1465–1473.

[65] 杨洪早,王东升,董书伟,等.仔猪腹泻的病因及中药防治研究进展[J].动物医学进展,2016,37(10):89–93.

[66] 杨梅,姜艳,黄功明,等.中药在猪病防控中的应用研究进展[J].贵州畜牧兽医,2015,39(5):26–28.

[67] CASTRO M.Use of additives on the feeding of monogastric animals[J].Cuban Journal of Agricultural Science,2005,39:439–445.

[68] MISSOTTEN J A M,GORIS J,MICHIELS J,et al.Screening of isolated lactic acid bacteria as potential beneficial strains for fermented liquid pig feed production[J].Animal Feed Science and Technology,2009,150(1/2):122–138.

[69] AHMED S T,HWANG J A,HOON J,et al.Comparison of single and blend acidifiers as alternative to antibiotics on growth performance,fecal microflora,and humoral immunity in weaned piglets[J].Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,2014,27(1):93–100.

[70] LEE I C,KO J W,PARK S H,et al.Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles[J].Particle and Fibre Toxicology,2016,13(1):56.

[71] KARLSSON H L,GUSTAFSSON J,CRONHOLM P,et al.Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano-and micrometer size[J].Toxicology Letters,2009,188(2):112–118.

[72] CHEN Z,MENG H,XING G M,et al.Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo[J].Toxicology Letters,2006,163(2):109–120.

[73] KARLSSON H L,CRONHOLM P,GUSTAFSSON J,et al.Copper oxide nanoparticles are highly toxic:a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon

nanotubes[J].Chemical Research in Toxicology,2008,21(9):1726–1732.

[74] LV Y F,TANG C H,WANG X Q,et al.Effects of dietary supplementation with palygorskite on nutrient utilization in weaned piglets[J].Livestock Science,2015,174:82–86.

[75] YAO D W,YU Z Z,LI N,et al.Copper-modified palygorskite is effective in preventing and treating diarrhea caused by *Salmonella typhimurium*[J].Journal of Zhejiang University：Science B,2017,18(6):474–480.

Application, Potential Hazards and Solution Strategy of High-Does Copper and Zinc in Pig Diets

GAO Yang[1,2] ZHOU Yexun[3] ZHANG Jize[4] Yang Lianyu[1,2*]

(1. *College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun* 130118, *China;* 2. *Jilin Provincial Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science, Changchun* 130118, *China;* 3. *College of Agriculture and Food Science, University of Queensland, Brisbane* 4343, *Australia*; 4. *Chinese Academy of Agricultural Sciences Grassland Research Institute, Hohhot,* 010010, *China*)

Abstract: In the swine industry, high-dose copper (Cu) and zinc (Zn) diet is widely used for its growth-promotion properties which similar to antibiotics. However, studies point out that high-dose Cu and Zn diet can cause many potential hazards. Therefore, current situation and potential hazards of using high-dos Cu and Zn diet was summarized and some corresponding solution strategy was suggested in this paper.

Key words: high-dose Cu; high-dose Zn; diet; pig; solution strategy

*Corresponding author, professor, E-mail:yangly2004@126.com (责任编辑　武海龙)